

benzylalkohol, 8kV-Xe-Bombardierung) von Mischungen von **1** mit den Gastverbindungen enthalten intensive Signale für die 1:1-Komplexe; Signale für 1:2-Komplexe konnten hingegen nicht beobachtet werden. Die statistisch korrigierten Assoziationskonstanten (Tabelle 1) wurden über Hill-Auftragungen ermittelt<sup>[5]</sup>.

Tabelle 1. Statistisch korrigierte Assoziationskonstanten für die 1:1- und 1:2-Komplexe von **1** mit vier Diaminen[a].

Gast	$K(1:1)$ [L mol <sup>-1</sup> ]	$K(1:2)$ [L mol <sup>-1</sup> ]
Hydrazin	630	35 000
Ethylendiamin	9	1700
DABCO	150	360
2-Aminopyrimidin	1400	90

[a]  $T = 25^\circ\text{C}$ ;  $c_{\text{Wirt}} = 1 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>,  $c_{\text{Gast}} = 5 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>. Geschätzter Fehler: 10%.

Hydrazin und Ethylendiamin zeigen einen ausgeprägten positiven kooperativen Effekt. Bei DABCO ist der kooperative Effekt schwächer, während er bei 2-Aminopyrimidin negativ ist. Wahrscheinlich stabilisieren Wasserstoffbrückenbindungen zwischen benachbarten Carboxygruppen den Wirt im freien Zustand. Chelatbildung zwischen einem Molekül Hydrazin oder einem Molekül Ethylendiamin und nicht benachbarten Säuregruppen von **1** zwingt die verbleibenden Säuregruppen auf die gegenüberliegende Seite der Ethylenebene in eine Konformation, in der sie für eine Chelatbildung mit einem zweiten Aminmolekül in der richtigen Position stehen, d. h. „präorganisiert“ sind. Dies könnte zu dem 55- bzw. 200fachen Anstieg der Assoziationskonstanten für die Bindung des zweiten Moleküls führen. DABCO weist mit 2.6 Å einen N-N-Abstand auf, der etwas größer als der Idealabstand für den Bindungshohlraum ist; Bindung auf einer Seite könnte die freie zweite Bindungsstelle stabilisieren und so die Kooperativität des Systems reduzieren. Die Chelatbildung mit 2-Aminopyrimidin erfolgt wahrscheinlich an benachbarten Carboxygruppen, aber wir konnten nicht feststellen, um welches Isomer es sich handelt. Wenn eine dritte Carboxygruppe in dem 1:1-Komplex eine bindende Wechselwirkung eingeht, würde ein negativer kooperativer Effekt resultieren.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß bei diesen Systemen eine wesentlich größere Bindungs Kooperativität besteht, als bei früher untersuchten Kronenether-Derivaten<sup>[6]</sup>; ob dies auf den Verlust von Rotationsfreiheitsgraden oder auf die Freilegung von vorher nicht zugänglichen Bindungsstellen zurückzuführen ist, bleibt zu klären<sup>[7]</sup>.

Eingegangen am 8. Juni 1990 [Z 4005]

[1] D. J. Cram, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1039; D. J. Cram, K. N. Trueblood in F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): *Host Guest Complex Chemistry – Macrocycles*, Springer, Berlin 1985, S. 125.

[2] G. Errera, *Gazz. Chim. Ital.* 21 (1891) 94.

[3] D. S. Kemp, K. S. Petrakis, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 5140. Die Trisäure ist bei Aldrich Chemical Co. erhältlich; eine bequeme Synthese ist beschrieben: J. Rebek, Jr., B. Askew, M. Killoran, D. Nemeth, F. T. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2426. Alle neuen Verbindungen wurden durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse charakterisiert.

[4] G. S. Eadie, *J. Biol. Chem.* 146 (1942) 85.

[5] A. Levitzki: *Quantitative Aspects of Allosteric Mechanisms*, Springer, Berlin 1978.

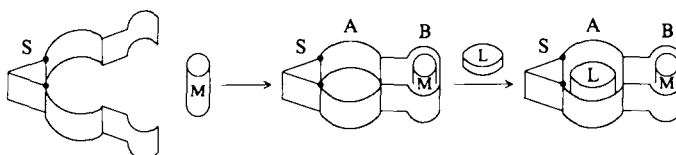
[6] J. Rebek, Jr., R. V. Wattle, T. Costello, R. Gadwood, L. Marshall *Angew. Chem.* 93 (1981) 584; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 584.

[7] Für eine Diskussion des Problems enthalpische versus entropische Ursachen der Präorganisation siehe: J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.*, im Druck.

## Ein synthetisches allosterisches System mit hoher Kooperativität zwischen polaren und hydrophoben Bindungszentren\*\*

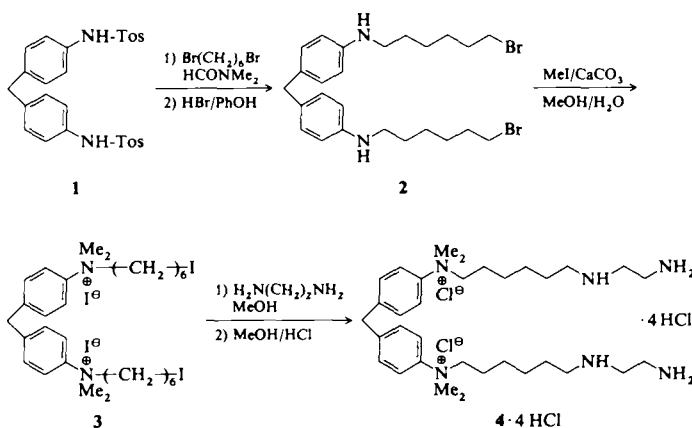
Von Hans-Jörg Schneider\* und Dieter Ruf

Allosterische Systeme sind dadurch charakterisiert, daß die Besetzung von räumlich getrennten Bindungszentren durch unterschiedliche oder auch gleichartige Effektmoleküle zu einer wechselseitigen Beeinflussung der Bindungszentren führt. Ihre Rolle bei der Regulation biologischer Vorgänge ist seit langem bekannt; sie beruht auf konformativen Kopplungen, deren molekularer Mechanismus wegen der Komplexität der beteiligten Proteine nur schwer zu analysieren ist. Bei den wenigen bisher beschriebenen einfacher gebauten synthetischen Rezeptormolekülen mit allosterischem Verhalten beruht dieses auf der gegenseitigen Beeinflussung von zwei Metall-Ionen-Bindungszentren<sup>[1]</sup>. Nicht-natürliche Systeme mit signifikanten Allosterie-Effekten, z. B. zwischen einem ionischen und einem lipophilen Bindungszentrum<sup>[2]</sup>, sind bisher nicht beschrieben worden. Wir stellen nun ein besonders einfaches und wirkungsvolles Modell vor, bei dem die Besetzung eines polaren Zentrums – z. B. durch ein Metall-Ion – zum Schließen einer lipophilen Tasche führt. Dadurch entsteht in wäßrigem Medium ein hydrophobes Bindungszentrum, in welchem ein lipophiles Gastmolekül komplexiert wird (Schema 1). Zur Realisierung



Schema 1. Schematische Veranschaulichung der kooperativen Bildung von Bindungszentren. S = Scharnier, M = Metall-Ion, A = hydrophobes Bindungszentrum, B = polares Bindungszentrum, L = lipophiles Gastmolekül.

des Modells wurde der Rezeptor **4** mit einer Ethylendiamineinheit als Metallbindungszentrum B aus dem Bis(*p*-anilino)-methan **1** über **2** und **3** synthetisiert<sup>[3]</sup>. Die Alkylketten

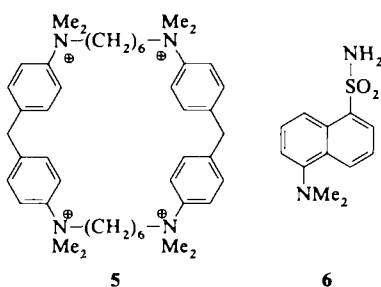


[\*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, D. Ruf  
Fachrichtung Organische Chemie der Universität  
D-6600 Saarbrücken 11

[\*\*] Wirt-Gast-Chemie, 24. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 23. Mitteilung: H.-J. Schneider, R. Kramer, I. Theis, M. Zhou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 276.

in **4** bilden das lipophile Zentrum A, dessen Fähigkeit zur hydrophoben Bindung aromatischer Kohlenwasserstoffe durch die Ammonium-Ionen an den Ketten wesentlich erhöht wird<sup>[4]</sup>. Die Gegenwart zweier geladener Zentren im Rezeptor **4** macht diesen ferner genügend wasserlöslich, um z. B. die hydrophobe Komplexbildung von Kohlenwasserstoffen zu untersuchen. Eine relative starre Spacereinheit wie Diphenylmethan im Scharnier S ist notwendig, um das Zusammenfallen der Alkylketten und damit die Gewinnung hydrophober Wechselwirkung ohne Substrateinlagerung zu verhindern.

Der Rezeptor **4** zeigt bei pH 10 in wäßrigem Boratpuffer mit Kupfer(II)-Ionen die für zweizählige Ethylendiaminliganden typischen<sup>[5]</sup> Absorptionswerte  $\lambda_{\text{max}} = 561 \text{ nm}$ ,  $\epsilon_{\text{max}} = 112$ ; die UV/VIS-Titration von **4** mit  $\text{Cu}^{2+}$  indiziert die Bildung eines 1:1-Komplexes. Setzt man einer Lösung von Naphthalin ( $0.33 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$  (80/20) bei pH 10 den  $4 \cdot \text{Cu}^{2+}$ -Komplex zu, nimmt die NMR-spektroskopisch meßbare Abschirmung der Naphthalin- $\alpha$ -Protonen mit der Konzentration des Komplexes zu (bei  $[4 \cdot \text{Cu}^{2+}] = 6.6 \times 10^{-3} \text{ M}$  z. B. um  $\Delta\delta = -0.03$ ); dies wird bei der Zugabe von **4** oder  $\text{Cu}^{2+}$  allein nicht beobachtet und beweist den Einschluß des Kohlenwasserstoffs in den  $4 \cdot \text{Cu}^{2+}$ -Komplex. Bei der Einlagerung von Naphthalin in den analog gebauten präformierten Hohlraum des Azoniacyclophans **5** ergibt sich



durch Computersimulation der NMR-Titrationskurven unter gleichen Bedingungen für Vollkomplexierung eine Hochfeldverschiebung von  $\Delta\delta \approx -0.95$ <sup>[6a]</sup>. Eine entsprechende Titration ist bei dem  $4 \cdot \text{Cu}^{2+}$ -Komplex wegen dessen geringer Löslichkeit nicht möglich; jedoch kann unter der Annahme eines CIS-Wertes (Complexation Induced Shift bei 100% Komplexierung) von ca.  $-0.5$  (geringer als bei **5**, da  $4 \cdot \text{Cu}^{2+}$  nur die Hälfte der abschirmungserzeugenden Arenringe und  $\text{N}^+$ -Elemente enthält<sup>[6b]</sup>) eine Komplexkonstante von  $K \approx 10$  abgeschätzt werden.

Einen weiteren Beweis für die Bindung lipophiler Substrate liefert die Änderung des Fluoreszenzmaximums des Fluoreszenzindikators Dansylamid **6** von 520 auf 510 nm und eine Intensitätserhöhung um ca. 85%, wenn man eine wäßrige Lösung von ihm ( $5.0 \times 10^{-6} \text{ M}$ ), **4** ( $10^{-3} \text{ M}$ ) und einem  $\text{Zn}^{2+}$ -Salz ( $6 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) bei pH 12 (NaOH/KCl-Puffer) untersucht. Die bei  $[4] > 10^{-3} \text{ M}$  zu hohe Eigenfluoreszenz des Rezeptors verhindert auch hier die Ermittlung einer Gleichgewichtskonstanten durch Titration; jedoch kann durch Vergleich mit den Fluoreszenzwerten der Vollkomplexierung von **6** mit **5** ein Wert von  $K \approx (0.5 \text{ bis } 1) \times 10^3$  abgeschätzt werden.

Die um den Faktor 10 bis 100 kleineren Komplexkonstanten  $K$  von Naphthalin wie von Dansylamid **6** mit  $4 \cdot \text{M}^{2+}$  ( $\text{M} = \text{Cu}, \text{Zn}$ ) statt **5**<sup>[6, 7]</sup> sind in Einklang mit der in  $4 \cdot \text{M}^{2+}$  nur zwei- statt viermal vorhandenen  $\text{N}^+$ -Aren-Wechselwirkung, welche für die Bindung aromatischer Gastmoleküle entscheidend ist<sup>[4]</sup>. Die Ergebnisse belegen jedoch eine mindestens 10- bis 100fach stärkere Komplexbildung lipophiler

Substrate durch **4** in Gegenwart von Metall-Ionen, da NMR- oder Fluoreszenz-Kontrollexperimente nur mit **4** nicht für eine Bindung von Naphthalin oder **6** sprechen. Damit trägt das allosterische System **4** die Merkmale einer heterotopen (ungleiche Effektoren) positiven und besonders starken Kooperativität<sup>[8]</sup>. Bei Proteinen gelten bereits Systeme mit einem Verhältnis entsprechender Bindungskonstanten von  $\geq 10$  als stark kooperativ<sup>[9]</sup>. Synthetische Rezeptoren können so konzipiert werden, daß sie eine wesentlich direktere konformative Kopplung aufweisen, und eignen sich auch deswegen prinzipiell als molekulare Schalter.

Eine der möglichen Anwendungen des beschriebenen Systems ist die Detektion von diamagnetischen Übergangsmetall-Ionen – welche aufgrund ihrer Affinität zu Ethylendiamineinheiten noch in Konzentrationen von  $10^{-10}$  bis  $10^{-20} \text{ M}$  gebunden werden – über die Fluoreszenz geeigneter Farbstoffe in den entsprechenden Ternärkomplexen. Abbildung 1 zeigt die Zunahme der Fluoreszenzintensität von **6** als

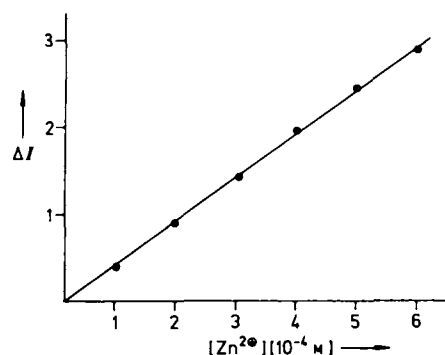


Abb. 1. Zunahme der Fluoreszenzintensität  $I$  von **6** in Gegenwart von **4** als Funktion der Konzentration zugegebener  $\text{Zn}^{2+}$ -Ionen.  $[6] = 5 \times 10^{-6} \text{ M}$ ,  $[4] = 10^{-3} \text{ M}$ ; NaOH/KCl-Puffer, pH 12.

Funktion der  $\text{Zn}^{2+}$ -Konzentration. Die beobachtete Linearität ist in Einklang mit der Bildung von  $< 10\%$  Ternärkomplex  $[4 \cdot \text{Zn}^{2+} \cdot 6]$ . Paramagnetische Ionen wie  $\text{Cu}^{2+}$  binden zwar ebenfalls stark – sichtbar auch an NMR-Linienverbreiterungen –, führen aber zur Fluoreszenzlöschung und können so von diamagnetischen Ionen unterschieden werden.

Die Erhöhung von Bindungskonstanten und Löslichkeiten der Ternärkomplexe sowie die Erniedrigung des Eigenfluoreszenzanteils der Rezeptoren sollte es ermöglichen, mit dem hier demonstriert Prinzip die bekannten Fluorophore<sup>[10]</sup> zu bereichern.

Eingegangen am 25. Juni 1990 [Z 4034]

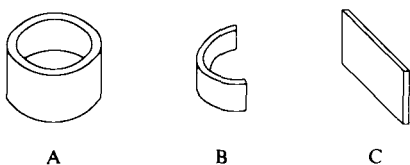
- [1] a) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **17** (1984) 258; b) J. Rebek, Jr., J. E. Trend, R. V. Wattle, S. Chakravarti, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 4333; c) J. Rebek, Jr., R. V. Wattle, *ibid.* **102** (1980) 4853; d) P. D. Beer, A. S. Rothin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 52; vgl. auch e) J.-C. Chembron, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 865. Zu einem entsprechenden System mit metallaktivierten DNA-Liganden vgl. J. H. Griffin, P. B. Derivan, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 6840.
- [2] F. Diederich, M. R. Hester, M. A. Uyeki, *Angew. Chem.* **100** (1988) 1775; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1705.
- [3] Alle neuen Verbindungen zeigten mit den Strukturen übereinstimmende  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ohne Hinweise auf Verunreinigungen.  $4 \times 4 \text{ HCl}$  hat einen Zersetzungspunkt von  $190^\circ\text{C}$ ; Elementaranalysen lieferten wegen des hygroskopischen Charakters keine aussagekräftigen Werte;  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Gehaltsbestimmungen ergaben jeweils  $\geq 95\%$  Reinheit.
- [4] a) H.-J. Schneider, T. Blatter, *Angew. Chem.* **100** (1988) 1211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1163; b) H.-J. Schneider, T. Blatter, S. Simova, I. Theis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 580.

- [5] Vgl. beispielsweise H. Ojima, K. Sone, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 35 (1962) 298 (für  $[\text{Cu}\{\text{PrNHCH}_2\}_2]^{2+}$ ;  $\lambda_{\text{max}} = 563 \text{ nm}$ ,  $\epsilon_{\text{max}} = 101$ ).
- [6] a) H.-J. Schneider, K. Philippi, J. Pöhlmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 907; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 908; b) H.-J. Schneider, J. Pöhlmann, *Bioorg. Chem.* 15 (1987) 183.
- [7] H.-J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6442.
- [8] Eine Reihe von wirkungsvollen nichtnatürlichen ditopen Rezeptoren verdanken ihre Kooperativität nicht allosterischen Effekten, sondern der direkten Wechselwirkung zwischen zwei Effektor-Gastmolekülen, die deshalb im Ternärkomplex in Kontakt stehen müssen: a) C. J. van Staveren, D. E. Fenton, D. N. Reinhoudt, J. van Eerden, S. Harkema, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3456; b) F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt in H.-J. Schneider, H. Dürr (Hrsg.): *Perspectives in Supramolecular Chemistry and Photochemistry*, VCH, Weinheim 1990; c) I. Willner, Z. Goren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1469.
- [9] Vgl. G. H. Czerlinski, *Biophys. Chem.* 34 (1989) 169, zit. Lit.
- [10] a) F. Vögtle: *Supramolekulare Chemie*, Teubner, Stuttgart 1989, S. 82f., siehe auch b) A. W. Czarnik in H.-J. Schneider, H. Dürr (Hrsg.): *Perspectives in Supramolecular Chemistry and Photochemistry*, VCH, Weinheim 1990, im Druck.

## Wirt-Gast-Komplexe mit geschlossenen, halboffenen und gestreckten Rezeptoren: hydrophobe Effekte und induzierte Pol-Dipol-Wechselwirkungen\*\*

Von Hans-Jörg Schneider\*, Thomas Blatter und Patrick Zimmermann

Lipophile Rezeptorhohlräume sind ein wesentliches Element für die molekulare Erkennung und Bindung unpolarer Substrate in wässriger Lösung<sup>[1]</sup>. Wir berichten nun über experimentelle Wege zur Unterscheidung der zugrundeliegenden hydrophoben Effekte und van-der-Waals-Wechselwirkungen durch Bindungsstudien mit geschlossenen, halboffenen und gestreckten Wirtverbindungen (Schema 1). Diese Studien ergaben auch neue Hinweise auf die herausragen-

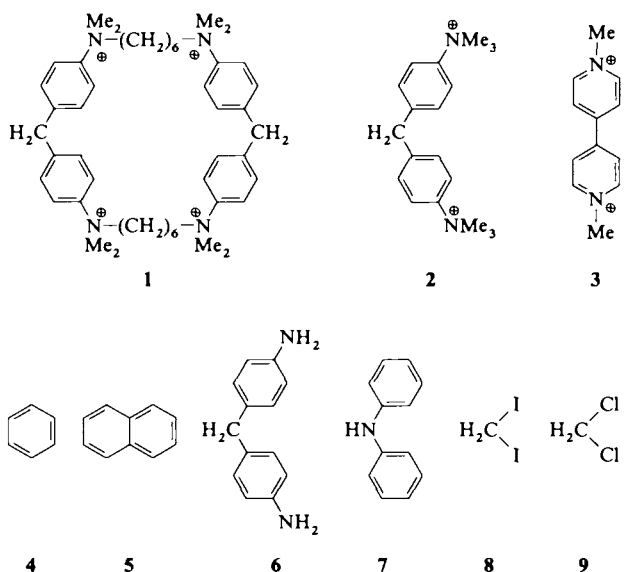


Schema 1. Schematische Darstellung geschlossener A, halboffener B und gestreckter Wirtverbindungen C.

den Eigenschaften von Wasser, welches in Komplexen mit den offenen Strukturen 2 ( $\cong$  B) und 3 ( $\cong$  C) kaum entropisch bedingte Wechselwirkungen<sup>[1]</sup> entfalten kann.

Die ausgeprägte Komplexierung von aromatischen Kohlenwasserstoffen im Gegensatz zu aliphatischen Substraten durch Azoniacyclophane vom Typ 1<sup>[2,3]</sup> und die starke Abnahme der Bindung bei der Entfernung der positiv geladenen Stickstoffatome aus der Kette<sup>[3b]</sup> lassen sich sowohl durch elektrostatische Wechselwirkungen der  $\text{N}^+$ -Einheiten mit den Quadrupolen aromatischer Substrate erklären als auch durch die Induzierung eines Dipols im komplexierten Aren-

system<sup>[4]</sup>. Die Beobachtung, daß Diiodmethan 8 im Gegensatz zu Dichlormethan 9 mit 1 einen Komplex bildet (Tabelle 1), zeigt nun das Überwiegen des zweiten Effekts, denn Iod weist eine besonders leicht polarisierbare Elektronenwolke auf. Die Abhängigkeit der Bildungskonstanten von Komplexen aus 1 und lipophilen Substraten vom Wassergehalt der Lösung ergab Werte, welche an die entsprechender Untersuchungen mit Cyclodextrinen heranreichen<sup>[3a]</sup>: der hydrophobe Effekt beruht also bei den hier dominierenden  $\text{N}^+$ -Aren-Wechselwirkungen darauf, daß die Polarisierbarkeit von Wasser viel geringer ist als die von Substraten wie 4–8<sup>[5]</sup>.



Mit der Wirtverbindung 2 wird – unseres Wissens erstmals – mit einem halboffenen Rezeptor eine Komplexierung beobachtet, die analog zu der eines makrocyclischen Wirts ist (Tabelle 1). Molekülmechanik-Simulationen demonstrieren,

Tabelle 1. Freie Komplexierungsenthalpien  $\Delta G^\circ$  [kJ mol<sup>-1</sup>] bei 25 °C für Komplexe aus 1–3 mit 4–9. Standardabweichung  $\pm 0.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

	4 [a]	5 [b]	6 [a]	7 [c]	8 [b]	9 [b]
1	10.0	17.3	14.5	14.5	7.5	<1
2	2.7	–	6.9	6.0	1.7	<1
3	–	4.6	4.7	–	–	–

[a] In  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  (5/95, vol/vol). [b] In  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  (10/90, vol/vol). [c] In  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  (20/80, vol/vol).

daß die polarisierbaren Substratteile besonders bei den Komplexen mit 6, 7 und 8 eine nahezu ideale Lage zum induzierenden  $\text{N}^+$ -Pol einnehmen können (Abb. 1 a, b). Aus den gemessenen Komplexierungsenthalpien kann als durchschnittlicher Wert für die Wechselwirkung zwischen einem Phenylring und einer  $\text{N}^+$ -Ladung  $\Delta G_{\text{N}^+/\pi} \approx 3 \text{ kJ mol}^{-1}$  berechnet werden. Dieser Wert stimmt mit früher angenommenen Werten<sup>[3]</sup> befriedigend überein. Selbst mit dem gestreckten Rezeptor 3 wird eine ähnliche Größenordnung für die Komplexierungsenthalpie gefunden (Tabelle 1). Die etwas niedrigeren Werte lassen sich mit einer etwas geringen Paßform (vgl. Abb. 1 c) erklären (Charge-Transfer-Beiträge zu diesen Komplexen sind relativ klein, wie ein Vergleich entsprechend gebauter Ionenpaar-Komplexe zeigt<sup>[6]</sup>).

[\*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, Dipl.-Chem. T. Blatter, P. Zimmermann  
Fachrichtung Organische Chemie der Universität  
D-6600 Saarbrücken 11

[\*\*] Wirt-Gast-Chemie, 25. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 24. Mitteilung: H.-J. Schneider, D. Ruf, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990), Nr. 10.